

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 409/04, A61K 31/47, C07D 401/04, 405/04, 215/20, C07F 7/18		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/14215
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	25. März 1999 (25.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05656		(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. September 1998 (07.09.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 41 051.0 18. September 1997 (18.09.97) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstrasse 20, D-42781 Haan (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wupper- tal (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hofsfelds Katernberg 2, D-42119 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eber- hardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE).			
(54) Title: 4-HETEROARYL-TETRAHYDROQUINOLINES AND THEIR USE AS INHIBITORS OF THE CHOLESTERIN-ESTER TRANSFER PROTEIN			
(54) Bezeichnung: 4-HETEROARYL-TETRAHYDROCHINOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PROTEINS (CTEP)			
(57) Abstract <p>The invention concerns hetero-tetrahydroquinolines obtained either by corresponding condensation of heterotetrahydroquinolines aldehydes substituted, with the desired substituent, or by reduction of corresponding keto-substituted hetero-tetrahydroquinolines, then by introducing the desired substituents by the usual methods. Said hetero-tetrahydroquinolines are used as active principles, particularly in medicines for treating arterial sclerosis and dyslipemia.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Hetero-Tetrahydrochinoline können hergestellt werden, indem man entweder entsprechend substituierte Hetero-Tetrahydrochinolin-Aldehyde mit dem gewünschten Substituenten kondensiert oder die entsprechenden Keto-substituierten Hetero-Tetrahydrochinoline reduziert und anschließend den gewünschten Substituenten nach üblichen Methoden einführt. Die Hetero-Tetrahydrochinoline eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose und Dyslipidämien.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

4-HETEROARYL-TETRAHYDROCHINOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES CHOLESTERIN-ESTER-TRANSFER-PROTEINS (CTEP)

Die vorliegende Erfindung betrifft Hetero-Tetrahydrochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

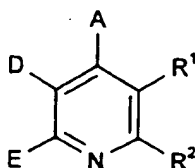
Aus der Publikation US-5 169 857-A2 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl)-6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperproteinaemia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP-325 130-A2 beschrieben. Ferner ist die Verbindung

10

5(6H)-Chinolone, 3-benzyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl, aus der Publikation Khim. Geterotsikl. Soedin. (1967), (6), 1118-1120 bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Hetero-Tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel (I),

15



(I),

in welcher

20

A für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Fall eines gesättigten Heterocyclus mit einer Stickstofffunktion, gegebenenfalls auch über diese gebunden ist, und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl,

25

Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$ substituiert sind,

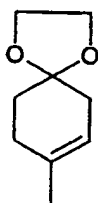
worin

5

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10 oder

A für einen Rest der Formel

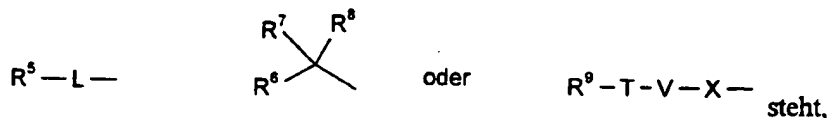


steht,

15 D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

20



worin

25

R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

5 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,

10 wobei die Cyclen, gegebenenfalls, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl oder Trifluormethyl substituiertes Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, 15 gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$, $-SR^{11}$, $-SO_2R^{12}$ oder $-NR^{13}R^{14}$ substituiert sind,

20

worin

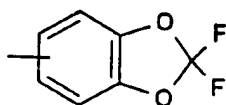
25 R^{10} , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

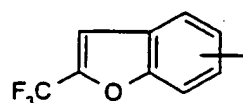
oder

R⁵ und/oder R⁶ einen Rest der Formel

5



oder



bedeuten,

R⁷ Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

und

10

R⁸ Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

15

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

20

oder

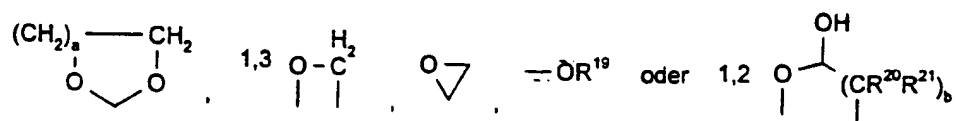
R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,

25

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,
- 5 T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- oder
- 10 T oder X eine Bindung bedeutet,
- V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine -NR¹⁸-Gruppe steht,
- worin
- 15 R¹⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
- 20 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,
- 25 R¹ und R² gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sein muß,

5 worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

10 R^{19} Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges
 oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder gerad-
 kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeu-
 tet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert
 ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl,
 15 Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl
 substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR^{22}
 substituiert ist,

20

worin

R^{22} geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlen-
 stoffatomen oder Benzyl bedeutet,

25

oder

R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

5 geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bedeutet,

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
10 bedeuten,

oder

R²⁰ und R²¹ gemeinsam einen 3 bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,
15

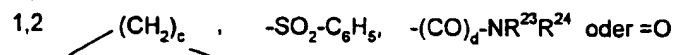
und, gegebenenfalls auch geminal, die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 6-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch
20 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes
25 Alkoxy, Oxyacyl oder Carboxyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis
30 zu 5-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls

durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

5



substituiert sind,

10

worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

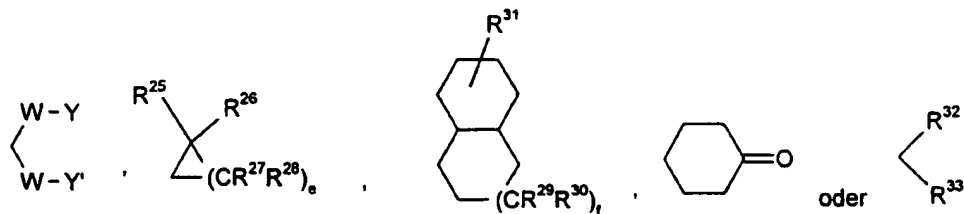
15

R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro substituiert ist,

20

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

25



substituiert sind,

worin

5

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder
verzweigte Alkylenkette bilden,

10

e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15

R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind
und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

oder

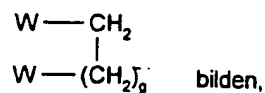
R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} jeweils gemeinsam eine
geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bilden,

25

oder

R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} jeweils gemeinsam einen Rest der
Formel

30



worin

5

W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

10

R³² und R³³ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel SO, SO₂ oder -NR³⁴ enthält,

worin

15

R³⁴ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide.

20

Die erfindungsgemäßen Hetero-Tetrahydrochinoline können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,

Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di-bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin,
10 Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
15 Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren sowie deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

- 20 Ein 3- bis 8-gliedriger gesättigter carbocyclischer Ring steht im Rahmen der Erfindung für einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- oder Cyclooctylring. Bevorzugt sind ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring. Besonders bevorzugt sind Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

- 25 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophen, Benzo[b]furanlyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl,
30 Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl und Thienyl.

Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

A für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder Cyclohexyl steht, oder

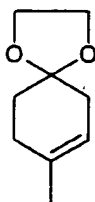
10

für Thienyl, Imidazolyl, Pyrrol, Furryl, Pyridyl, Morpholin, Pyrimidyl oder Pyridazinyl steht, , die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind;

15

oder

A für einen Rest der Formel



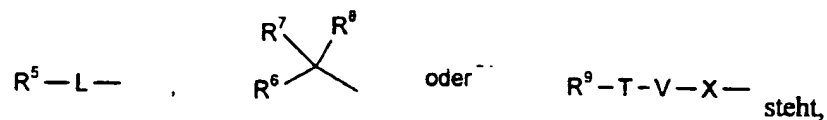
steht,

20

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

25



worin

5 R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-
 10 2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,

wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind,

20 oder

R^7 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

und

25

R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel - $NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

worin

5 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

oder

10 R^7 und R^8 gemeinsam einen Rest der Formel $=O$ oder $=NR^{17}$ bilden,

worin

15 R^{17} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder
Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit
 jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu
 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

20

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte
Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

25

T oder X eine Bindung bedeutet,

 V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel
 $-NR^{18}-$ steht,

30

worin

Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-OR^{22}$ substituiert ist,

worin

R^{22} geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^{20} und R^{21} gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring bilden,

und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano,

5 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis ca. 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach
 10 gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyacyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluor-
 methoxy substituiert sein kann,

und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls
 15 durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

20 1,2 $\text{---}(\text{CH}_2)_c\text{---}$, $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-(\text{CO})_d-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ oder $=\text{O}$

substituiert sind,

worin

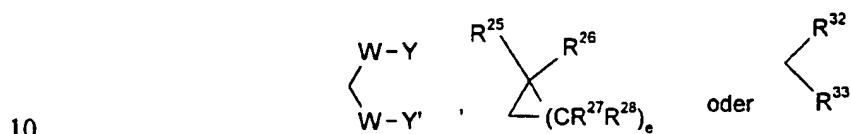
25

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Trifluormethyl substituiert ist,

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert sind,

worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

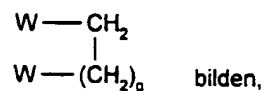
- 19 -

oder

R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

oder

R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

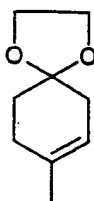
für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl,

Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

oder

5

A für einen Rest der Formel

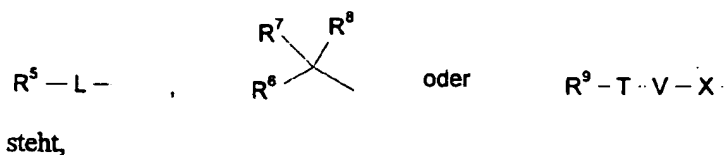


steht,

10 D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

15



worin

20 R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl bedeuten,

5 wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

oder

10 R^7 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

15 R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

worin

20 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

25

R^7 und R^8 gemeinsam für einen Rest der Formel $=O$ stehen,

30 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

5

T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel $-NR^{18}$ steht,

10

worin

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das, gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

R^1 und R^2 gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel $-OR^{19}$ substituiert sein muß,

25

worin

R^{19} Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

30

oder

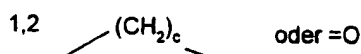
R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

5 einen Rest der Formel $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ bedeutet,

und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Fluor, Hydroxyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Azido, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, 10 Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyl-oxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach 15 gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, Methoxy, Oxyacetyl und/oder Phenyl substituiert ist, das, seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

20 und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

25 und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



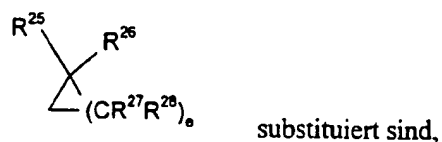
30 substituiert sind,

worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

5

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



10

worin

e eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

15

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

oder

R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden,

25

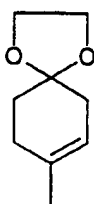
und deren Salze und N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

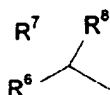
5 für Thienyl oder Pyridyl steht, oder A für einen Rest der Formel



steht,

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Fluor, substituiert
10 ist, oder

für einen Rest der Formel



15 steht,

worin

20 R^6 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder

25 R^7 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

und

R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methoxy oder

5

R^7 und R^8 gemeinsam für einen Rest der Formel $=O$ stehen,

E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl

10

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^1 und R^2 gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel $-OR^{19}$ substituiert sein muß,

15

worin

R^{19} Wasserstoff bedeutet,

20

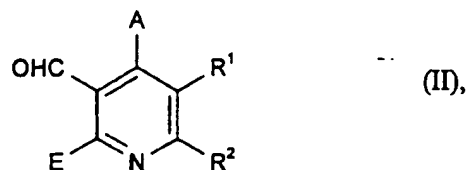
oder einen Rest der Formel $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

[A] im Fall $D \neq \text{Aryl}$, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



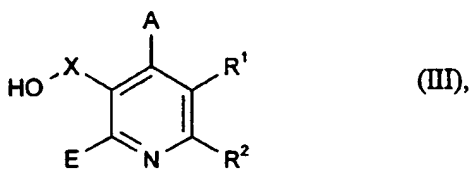
in welcher

5 A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-, Wittig- oder Lithium-organischen-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln synthetisiert,

10 oder im Fall, daß D für den Rest der Formel R⁹-T-V-X steht, in welcher V ein Sauerstoffatom bedeutet,

[B] entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher

A, E, X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



25 in welcher

R⁹ und T die oben angegebene Bedeutung haben

und

5

Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht,

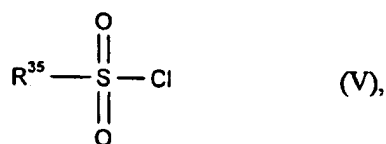
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffs umgesetzt,

10

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

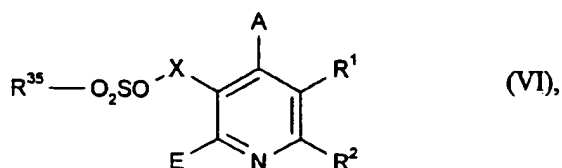
15



in welcher

20 R³⁵ für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



25

in welcher

A, E, X, R¹, R² und R³⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

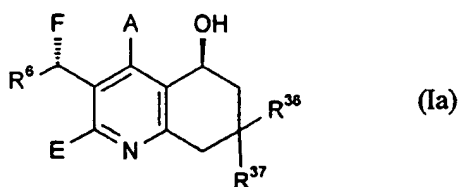
10

R⁹, T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet,

15 oder

[D] im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



20

in welcher

A und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25 R³⁶ und R³⁷ gleich oder verschieden sind und

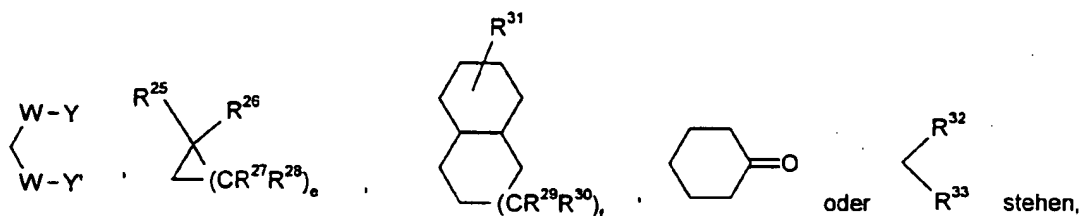
für Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen stehen, oder

5

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder

für Phenyl stehen, das seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, oder

10 R^{36} und R^{37} für einen der oben aufgeführten spiro-verknüpften Reste der Formel



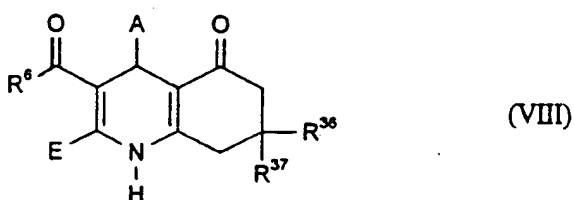
worin

15

W , Y , Y' , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , e , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung haben,

Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

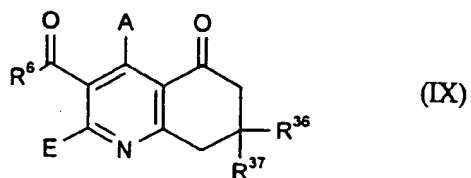
20



in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

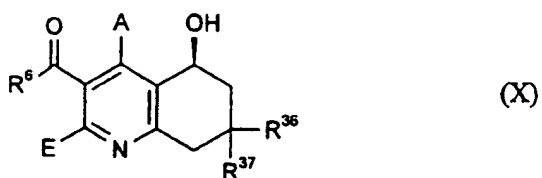
R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

10

oxidiert,

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

15

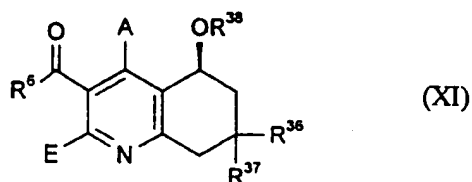


in welcher

20 R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

diese dann durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



5

in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben

10

und

R^{38} für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel $-\text{SiR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41}$ steht,

15

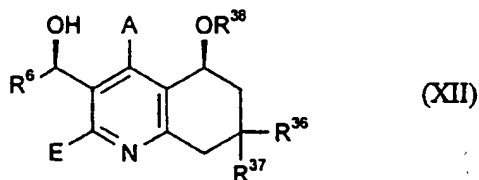
worin

R^{39} , R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

überführt,

20

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

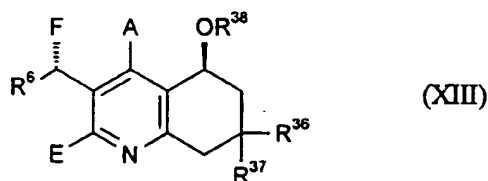


in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und anschließend durch Einführung des Fluorsubstituenten mit Fluorierungsreagentien, wie z.B. DAST und SF_4 -Derivaten die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

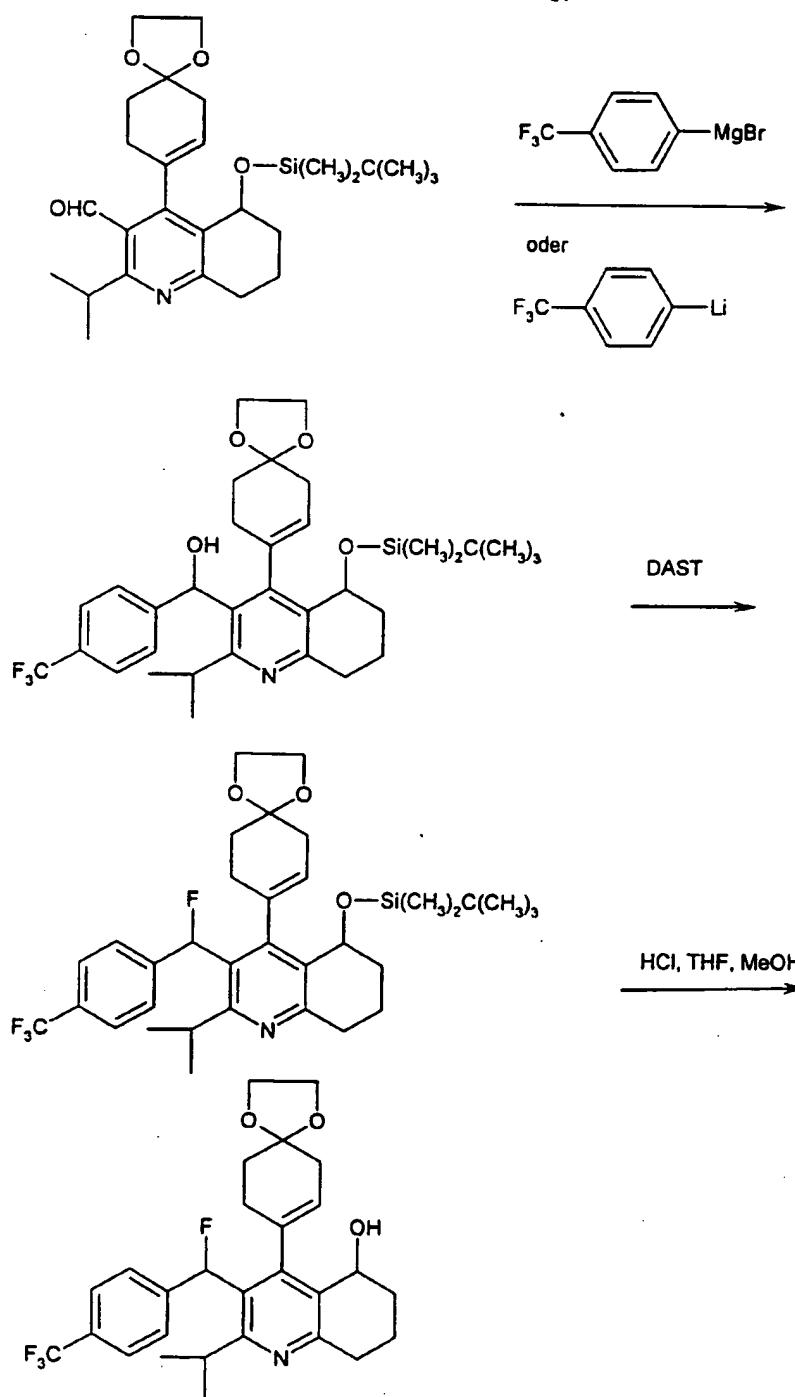
herstellt,

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

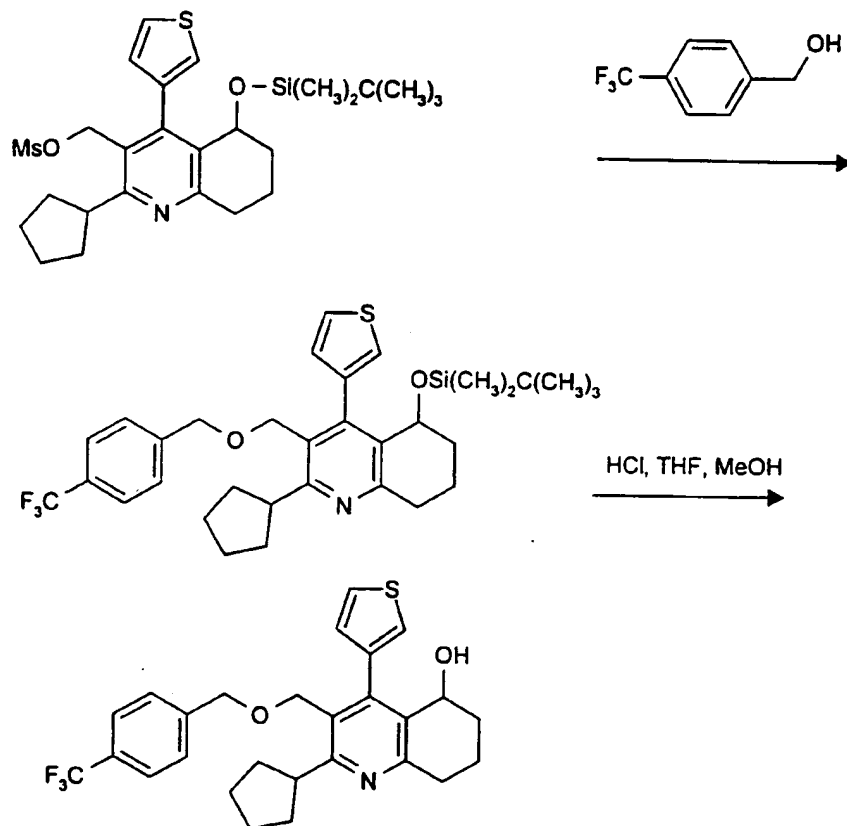
und gegebenenfalls die unter D, E und/oder R^1 und R^2 aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden variiert oder einführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

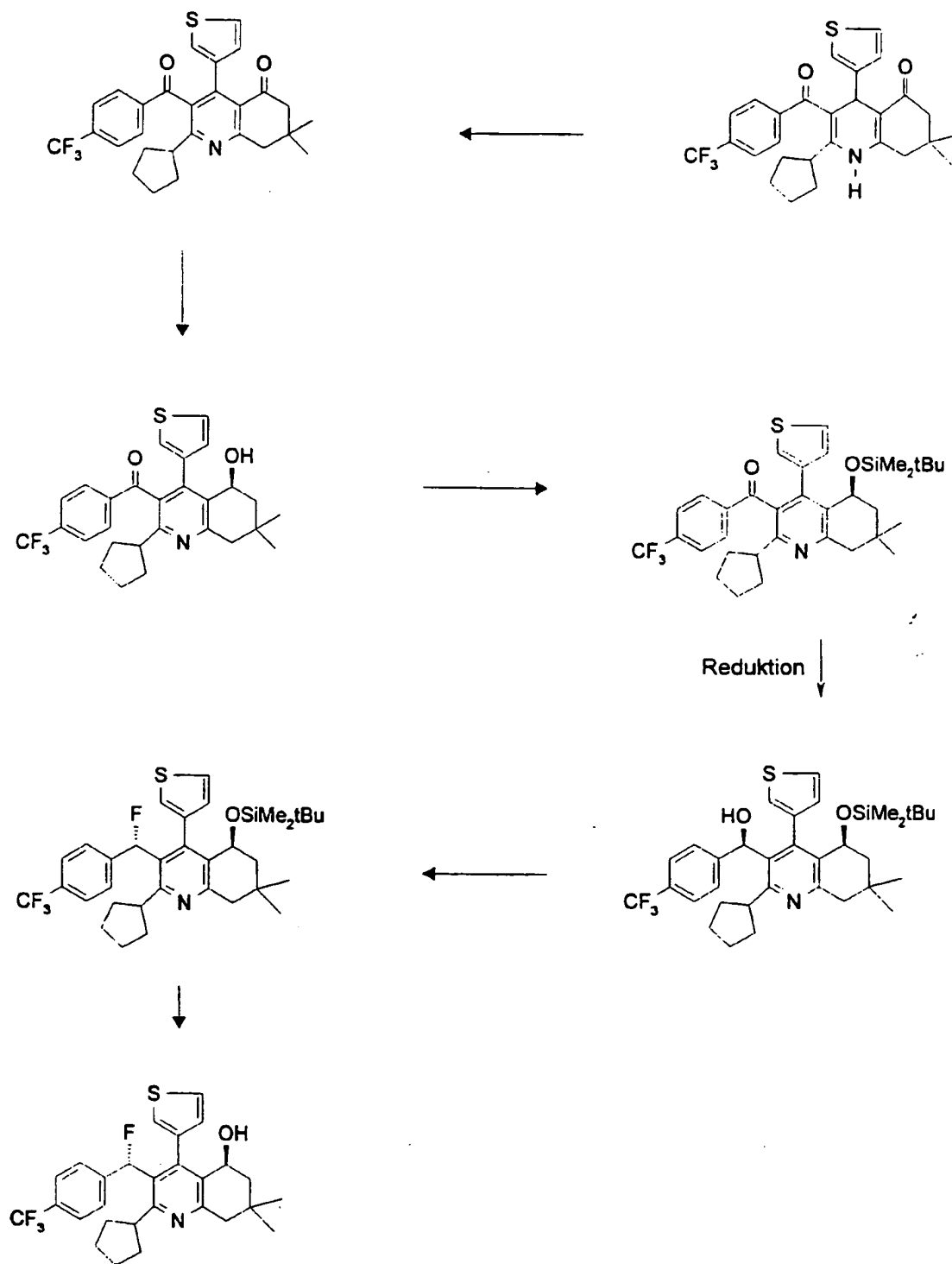


[C]



Ms = Mesylat

[D]



Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie
5 Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

10

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder
15 Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

20

Für die Verfahren [B] und [C] eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydrid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

25

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium.

30

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit

eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH_4 , besonders bevorzugt bei -78°C , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Bevorzugt wird das Verfahren im Fall [A] zunächst mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in welcher der Carbocyclus R^1/R^2 zunächst nur durch eine Gruppe - $\text{OSiR}^1\text{R}^n\text{R}^m$ substituiert ist, worin R^1 , R^n und R^m gleich oder verschieden sind und Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, durchgeführt und nach Abspaltung der Schutzgruppe der oben unter $\text{R}^{19}/\text{R}^{20}$ angegebene Substituent nach üblichen Methoden einführt.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bevorzugt.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert.-Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Tetrahydropyranyl, tert. Butyldimethylsilyl und Triisopropylsilyl. Besonders bevorzugt ist tert. Butyldimethylsilyl.

10

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, Diisopropylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

15

Als Oxidationsmittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) eignen sich beispielsweise Salpetersäure, Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Mangandioxid und Salpetersäure.

20

Die Oxidation erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe und Wasser. Bevorzugt sind Dichlormethan und Wasser.

25

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII), eingesetzt.

30

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -50°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

5 Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran und Toluol.

10 Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit enantiomerenreinen 1R,2S-Aminoindanol und Borankomplexen wie $\text{BH}_3 \cdot \text{x THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{x DMS}$ und $\text{BH}_3 \cdot \text{x (C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_5$. Bevorzugt ist das System Borandiethylanilin / 1R,2S-Aminoindanol.

15 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

20 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis 30°C .

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

25 Die Einführung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, Dimethylformamid oder THF, vorzugsweise in Toluol in Anwesenheit von Lutidin in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Reagenzien zur Einführung der Silylschutzgruppe sind im allgemeinen tert.-Butyldimethylsilylchlorid oder tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat. Bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

- 5 Die Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) verläuft in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Toluol.

- Die Reduktion zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) wird im allgemeinen mit üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden.
- 10 Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in den oben aufgeführten inerten Lösemitteln, wie z.B. Toluol, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant,
- 15 Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat durchgeführt.

- 20 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -20°C bis +110°C,
- 25 bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- 30 Bei der Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) bleiben in der Mutterlauge geringe Reste des falschen Diastereomeren. Diese Reste können mit

gängigen Oxidationsmitteln wie z.B. Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder aktiviertem Braunstein, insbesondere mit aktiviertem Braunstein zu geschütztem (XI) reoxidiert werden und somit dem Syntheseyklus ohne Ausbeuteverlust zugeführt werden.

- 5 Die Einführung des Fluorsubstituenten erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe oder Methylenchlorid, vorzugsweise in Toluol und unter Schutzgasatmosphäre.

- 10 Unter SF₄-Derivaten werden im allgemeinen Diethylaminoschwefeltrifluorid oder 2,2'-Bisfluorsubstituierte Amine wie beispielsweise Diethyl-1,2,3,3,3-hexafluorpropylamin hergestellt.

- 15 Die Reaktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis 100°C, bevorzugt im Falle des Dimethylaminoschwefeltrifluorid bei -78°C bis RT und im Falle des Diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluorpropylamins bei Raumtemperatur bis 80°C.

- 20 Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei Raumtemperatur bevorzugt.

- 25 Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt:

Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Amidierungen/Sulfoamidierungen.

- 30 Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium,

oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

5

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt

10

wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert. Butanol. Bevorzugt ist tert. Butanol.

15

Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.

Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen, wobei Methylenchlorid bevorzugt ist.

20

Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST), Morpholino-Schwefeltrifluorid oder SOCl_2 .

25

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von -78°C bis 0°C , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind neu und können hergestellt werden, indem man

durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

5



in welcher

10 E die oben angegebene Bedeutung hat

und

R⁴² für C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder Aryl (D = Aryl) steht,

15

mit Aldehyden der allgemeinen Formel (XV)

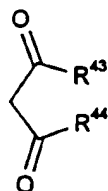


20 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

und Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

25

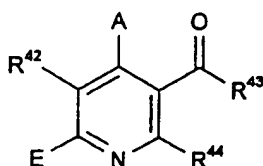


(XVI),

in welcher

- 5 R^{43} und R^{44} unter Einbezug einer Carbonylgruppe den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^1 und R^2 umfassen,

die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



(XVII),

10

in welcher

A, E, R^{42} , R^{43} und R^{44} die oben angegebene Bedeutung haben,

15

herstellt,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eine Reduktion, wie oben beschrieben, zur Hydroxymethylfunktion anschließt,

20

und in einem letzten Schritt die Alkoxycarbonylgruppe (R^{42}) durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz in eine Aldehydgruppe überführt.

25 Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,

Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder
5 Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat
10 auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex in DMSO/Methylenchlorid und Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol
15 bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII), eingesetzt.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis
20 +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V), (VII), (XIV), (XV) und (XVI)
25 sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

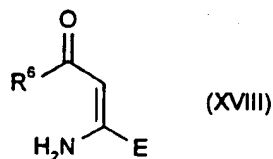
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (XV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann wie oben beschrieben hergestellt werden.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind als Species neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

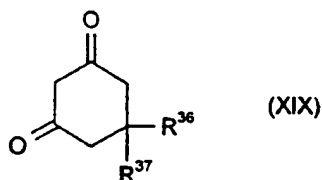
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind neu und können hergestellt werden, indem man

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVa), (XVIII) und (XIX)

A-CHO (XVa),



und



in welcher

10

A, E, R⁶, R³⁶ und R³⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart einer Säure umgesetzt.

- 15 Als Lösemittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) eignen sich die oben aufgeführten Ether oder Alkohole. Bevorzugt ist Diisopropylether.

Als Säuren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) eignen sich im allgemeinen organische Carbonsäuren und anorganische Säuren, wie beispielsweise Oxalsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure und Trifluoressigsäure.
20 Bevorzugt ist Trifluoressigsäure.

Die Säure wird im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt 1 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX) eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch
5 möglich die Reaktion bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei der Rückflußtemperatur des jeweiligen Löse-
mittels.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) und (XIX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII) sind neu und können hergestellt werden, indem man zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen
15 Formel (XX)



in welcher

20

E die oben angegebene Bedeutung hat

und

25 R^{45} für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI)



in welcher

R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

5

in einem Lösemittel in Anwesenheit von 18-Krone-6-ether die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



10

in welcher

R^6 und E die oben angegebene Bedeutung haben,

15

herstellt

und anschließend mit Ammoniumacetat in inerten Lösemitteln umsetzt.

Als Lösemittel für den ersten Schritt des Verfahrens eignen sich die oben aufgeführten

20

Ether und Kohlenwasserstoffe, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt ist.

Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) eignen sich Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

25

Alle Schritte des Verfahrens erfolgen bei der jeweiligen Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösemittels und bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX) und (XXI) sind teilweise bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) sind als Species partiell neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels
15 im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden.

20 Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurde in folgendem Test bestimmt:

CETP-Inhibitions-Testung

Gewinnung von CETP

25 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ($d > 1,21$
30 g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend

mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und
5 anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

10 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl 3H-
15 Cholesterin (Dupont NET-725; 1 -µC/µl gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die
20 Lipoproteinfraktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW
25 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ³H-CE-HDL, das auf ca. 5x10⁶ cmp pro ml
30 eingestellt zum Test verwendet wird.

CETP-Test

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ^3H -Cholesterolester von humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

5

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

- 10 Im Testansatz werden 10 μl HDL- ^3H -Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 μl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 m NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN_3 pH 7,4 mit 10 μl CETP (1 mg/ml) und 3 μl Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 μl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter
- 15 Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 μl Puffer, 10 μl CETP bei 4°C sowie 10 μl CETP bei 37°C.

- Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC_{50} -Wert angegeben.
- 20

In der folgenden Tabelle A sind die IC_{50} -Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

25

Tabelle A:

Beispiel-Nr.	IC_{50} -Wert (mol/l)
1	1×10^{-8}

Ex vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten
5 narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 50 mg/kg
Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die
Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung:
60 g Glycerin, 100 ml H₂O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in
die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das
10 gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene
abgebunden und die Wunde verschlossen.

Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen
in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht
15 werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.

Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den
Tieren durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl).
Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend
20 wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-
Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-
Test oben beschrieben die Übertragung von ³H-Cholesterolester von HD-Lipoproteinen
auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

25 Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA[®]beads (Fa. Amersham) beendet
und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 µl
CETP werden für die Testung der Serum durch 10 µl der entsprechenden Serumproben
30 ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit Seren von
unbehandelten Tieren.

Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED₅₀-Wert angegeben.

5

In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

25

100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Plattenlesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

30

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

5

In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen.

10

15 Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von Hetero-Tetrahydrochinolinen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

20

25

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

30 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Cholesterin senkenden Vastatinen oder ApoB-senkenden Prinzipien kombiniert

werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention
5 koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren.

10

Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

15

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend
20 sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-
lösemittel verwendet werden können.

30

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, oral, parenteral oder perlingual, insbesondere oral.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

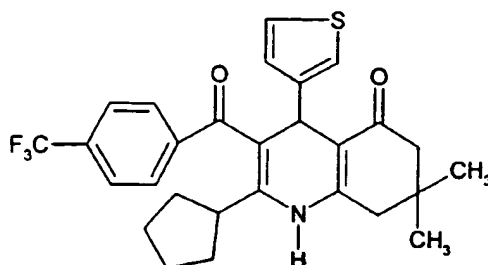
- 5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.
- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als
- 15 der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Verwendete Abkürzungen:

	Cy	=	Cyclohexan
	EE	=	Essigester
5	PE	=	Petrolether
	THF	=	Tetrahydrofuran
	DAST	=	Dimethylaminoschwefeltrifluorid
	PTS	=	para-Toluolsulfonsäure
	PDC	=	Pyridiniumdichromat
10	PE/EE	=	Petrolether / Essigsäureethylester
	Tol	=	Toluol

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

- 5 2-Cyclopentyl-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-5-on



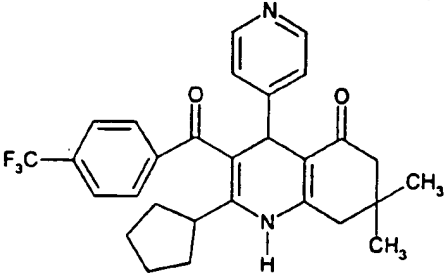
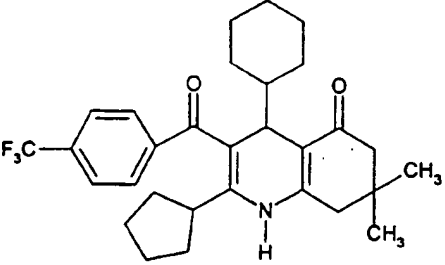
- 10 1,425 g (5,03 mol) 3-Amino-3-cyclopentyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon werden in 25 ml Diisopropylether suspendiert. Es werden 740 mg (5,28 mol) Dime-
don, 0,39 ml (5,03 mol) Trifluoressigsäure und anschließend 592 mg (5,28 mol) Thiophen-3-aldehyd zugegeben. Es wird 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt, wobei
15 sofort eine gelbe Lösung entsteht, aus der nach 30 Minuten Produkt ausfällt. Es wird abgekühlt, abgesaugt und mit Diisopropylether gewaschen. Es wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 741 mg, Schmp. 228 – 229°C

- 20 Aus der Mutterlauge werden noch 230 mg reines Produkt erhalten.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels I werden die in der Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt:

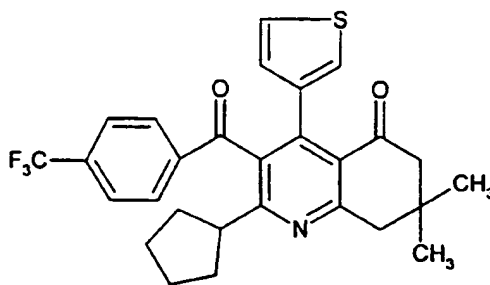
Tabelle I

Bsp.-Nr.	Struktur	Schmp.: (°C)
II		144-47
III		200-206

5 Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

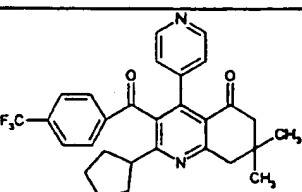
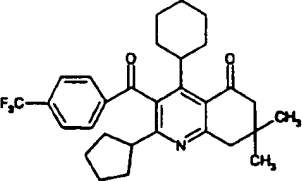
2-Cyclopentyl-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-5-on



1,21 g (2,42 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 35 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 6,8 g Mangandioxid 2 Stunden gerührt. Es wird über Celite als Filtrierhilfsmittel abgesaugt und eingengt. Der Eindampfrückstand wird
 5 mit Acetonitril verrührt, abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Man erhält 1,045 g Kristalle vom Schmp.: 236-238°C

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der Tabelle 1 aufgeführten Ver-
 10 bindungen hergestellt:

Tabelle 1:

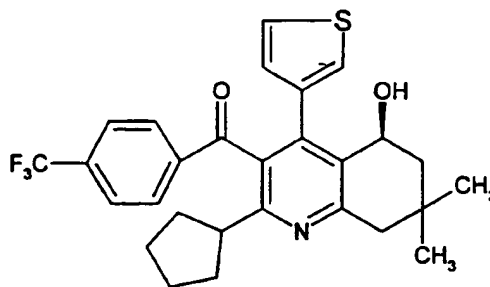
Bsp.-Nr.	Struktur	Schmp. (°C)
2		221-224
3		185-186

15

Beispiel 4

2-Cyclopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-
 5,6,7,8-tetrahydrochinolin

20



(1R,2S)-Aminoindan-2-ol werden in 0,4 ml THF suspendiert. Bei RT werden N,N-Borandiethylanilincomplex (Aldrich) zugetropft. Es wird alles gelöst und 1 Stunde
 5 bei RT gerührt. Dann wird 15 Minuten bei 0°C gerührt. Die Verbindung aus Beispiel 1 wird in 16 ml THF gelöst und wird innerhalb von 10 Minuten bei 0 bis 5°C zuge-
 tropft. Dann wird 30 min bei 0°C und 4 Stunden bei RT gerührt. Bei -10°C bis 0°C
 werden 35 ml 1,2 Ethandiol vorsichtig zugetropft, 30 Minuten nachgerührt, einge-
 10engt, in Essigester gelöst, mit 1 N HCl, dann mit ges. Natriumhydrogencarbonatlö-
 sung, dann mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, fil-
 triert und eingeengt. Man erhält 1,17 g kristalline Verbindung. Es wird heiß in Cyclo-
 hexan gelöst, abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus. Es wird
 abgesaugt, gewaschen und bei 70°C i.V. getrocknet.

15 Ausbeute: 0,7 g

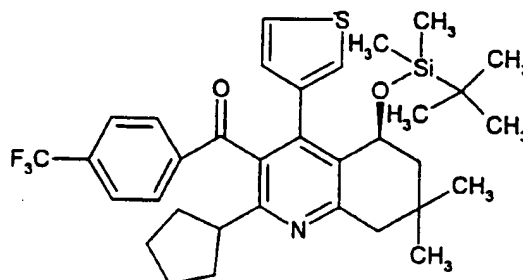
Nach Einengen der Mutterlauge (Säule: Toluol:Essigester 20.1) und Lösen in Methy-
 lenchlorid und erneutem Einengen werden weitere 0,27 g Kristalle erhalten.

Gesamtausbeute: 970 mg (87,3%) vom Schmp.: 179-182°C

20

Beispiel 5

5-tert. Butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentyl-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(4-trifluor-
 25 methylbenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



0,8 g (1,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 werden in 6,4 ml Toluol unter Argon
5 gelöst und bei -5° bis -10°C tropfenweise mit 0,69 g (6,4 mmol) 2,6-Lutidin versetzt.
Es wird 15 Minuten nachgerührt. Bei gleicher Temperatur werden nun 0,86 g (3,2
mmol) Trifluormethansulfonsäure-(tert.butyl-dimethylsilylester) in 1,2 ml Toluol
zugetropft. Es wird 15 Minuten bei -5°C bis -10°C, dann 2 Stunden bei Raumtempe-
ratur gerührt.

10

Es wird mit Toluol verdünnt, nacheinander mit 2,6 ml 10% Ammoniumchloridlö-
sung, 7 mal mit je 3,5 ml 0,1 N HCl, je einmal mit 1,5 ml ges. Natriumhydrogencar-
bonatlösung und mit 3,5 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend
wird getrocknet, eingeengt und einmal mit Ethanol eingeengt.

15

Man erhält 1,0 g Es wird aus wenig Ethanol umkristallisiert, abgesaugt, gewaschen
und bei 60°C i.V. getrocknet.

Ausbeute: 716 mg, Schmp. 147 – 148°C

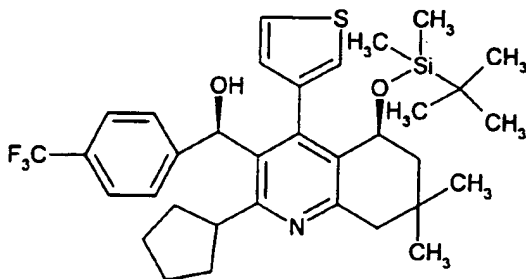
20

Die Mutterlauge wird eingeengt und mit Ethanol abgesaugt. Man erhält nochmals
60 mg.

Beispiel 6

5-(S)-tert. Butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentyl-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-[(R)-hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)]methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

5



0,69 g (1,124 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 werden in 5 ml Toluol gelöst; bei 0°C werden 1,40 g (4,496 mmol) RED-Al zugetropft und 30 Minuten bei 0°C und 1 Stunde bei RT gerührt. Bei 0°C werden langsam 0,85 ml Methanol zugetropft und die gelbe Lösung 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend werden 0,73 ml einer 20%igen Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung zugetropft, abgesaugt, mit Toluol und etws 20%iger Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung gewaschen, abgetrennt, einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 850 mg Öl, bestehend aus den beiden möglichen Diastereomeren, die über eine 400 ml Kieselgelsäule getrennt werden. Es wird mit Petrolether, Petrolether/Essigester 20:1, 10:1 eluiert.

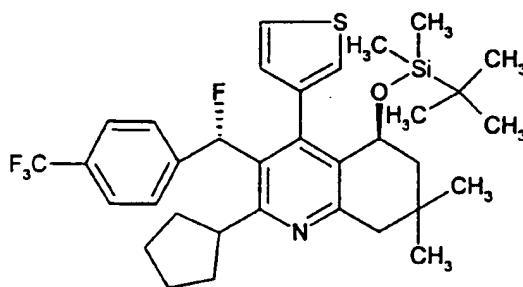
Man erhält 86,2 mg des falschen Diastereomeren und 356,2 mg des richtigen Diastereomeren.

20

Beispiel 7

5-(S)-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentyl-7,7-dimethyl-3-[5-fluor-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-4-(3-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

5



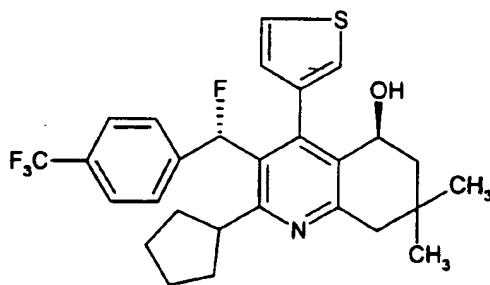
320 mg (0,52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 werden in 7 ml Dichlormethan gelöst und bei -15°C mit 140 mg (0,86 mmol) DAST versetzt. Nach 30 Minuten wird bei -15°C bis -10°C umgesetzt, mit Methylenchlorid und Wasser versetzt, abgetrennt, einmal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen einmal mit ges. Kochsalzlösung und mit etwas ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

15 Die Kristallisation erfolgt aus Methanol aus. Es wird abgesaugt und gewaschen.

Ausbeute: 57,8 mg vom Schmp.: 171-172°C

20 **Beispiel 8**

2-Cyclopentyl-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)methyl]-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



111 mg (0,18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 werden in 1,4 ml Methanol
gelöst und mit 0,9 ml THF und 0,98 ml 5 N Salzsäure versetzt. Es wird 4 Stunden bei
5 40°C gerührt. Es wird eingeeengt, mit Wasser, Ammoniaklösung und Essigester ver-
setzt, abgetrennt und einmal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wer-
den einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. man erhält 82
mg als Öl.

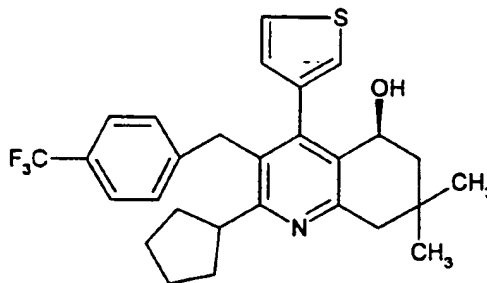
10 Es wird in Petrolether und wenig Methylenchlorid gelöst und auf eine Säule gegeben,
mit Petrolether : Essigester 30.1, 20.1, 10.1 eluiert und 2 Fraktionen eingeeengt.

Der kristalline Feststoff wird mit wenig n-Heptan abgesaugt und i. V. getrocknet.

15 Man erhält 37,1 mg (41% d.Th.) einer farblosen Substanz vom Schmp.: 157-159°C

Beispiel 9

20 2-Cyclopentyl-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4-(3-thienyl)-3-(trifluormethylbenzyl)-
5,6,7,8-tetrahydrochinolin



20 mg (0,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 werden in 3 ml Toluol gelöst und bei -20°C mit 0,27 ml Dibal-H in Toluol versetzt. Es wird 2 Stunden bei -20°C gerührt. Es wird mit 10 ml 20% Kaliumnatriumtartratlösung und Essigester versetzt, etwas gerührt, abgetrennt, 2 x mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen getrocknet und eingeeengt.

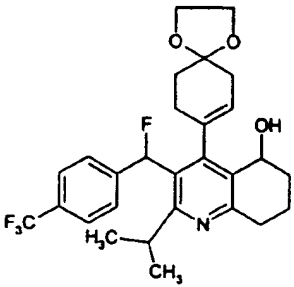
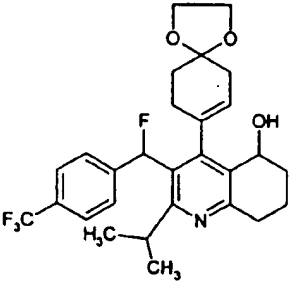
17 mg der Titelverbindung werden in Methylenchlorid gelöst, über eine Säule gegeben und mit Toluol eluiert.

FR 1-1: 5,5 mg NMR

R_F-Wert: DC-Alurolle Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm = 0,40 (Fließmittel: Petrolether/Essigester 10:1)

R_F = 0,45; Fließmittel Toluol / Essigester 10:1

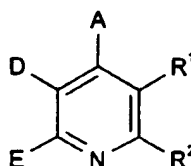
In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f
10		Isomer 1	0,67 ^{a)}
11		Isomer 2	0,52 ^{a)}

a) EtOAc / Petrolether 1:1

Patentansprüche

1. Hetero-Tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder

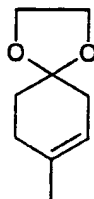
für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Fall eines gesättigten Heterocyclus mit einer Stickstofffunktion, gegebenenfalls auch über diese gebunden ist, und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert sind,

worin

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

A für einen Rest der Formel



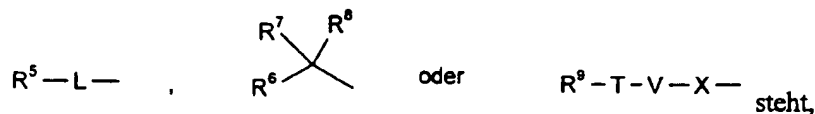
steht,

5

D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

10



worin

15

R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

20

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,

25

wobei die Cyclen, gegebenenfalls, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy,

5 Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl oder Trifluormethyl substituiertes Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

10 und/oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$, $-SR^{11}$, $-SO_2R^{12}$ oder $-NR^{13}R^{14}$ substituiert sind,

worin

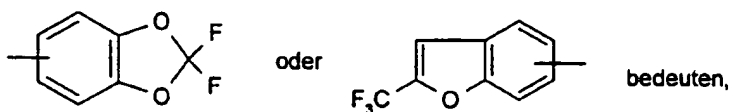
15 R^{10} , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

oder

25

R^5 und/oder R^6 einen Rest der Formel



R⁷ Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

und

5 R⁸ Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

10 worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

15 oder

R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,

worin

20

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

30 T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

T oder X eine Bindung bedeutet,

- 5 V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine $-NR^{18}$ -Gruppe steht,

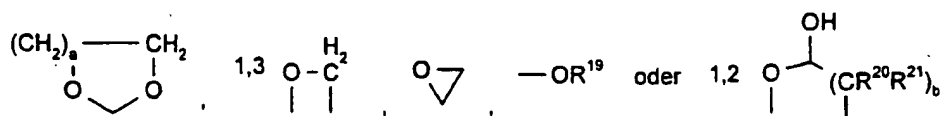
worin

- 10 R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

- 15 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

- 20 R^1 und R^2 gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



25

substituiert sein muß,

worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

5 R¹⁹ Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das
10 seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
15

worin

R²² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
20

oder

25 R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bedeutet,
30

R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

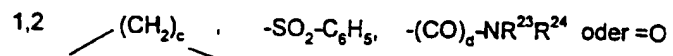
5 oder

R²⁰ und R²¹ gemeinsam einen 3 bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,

10 und, gegebenenfalls auch geminal, die gebildeten Carbocyclen
gegebenenfalls bis zu 6-fach gleich oder verschieden durch
Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro,
Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis
7 Kohlenstoffatomen, durch geradkettiges oder verzweigtes
15 Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6
Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das
seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch
Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettiges
oder verzweigtes Alkoxy, Oxyacyl oder Carboxyl mit jeweils bis
20 zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Phenyl substituiert ist, das
seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy
substituiert sein kann,

25 und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal,
gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch
Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert
sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Halogen,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

30 und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind,

5

worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

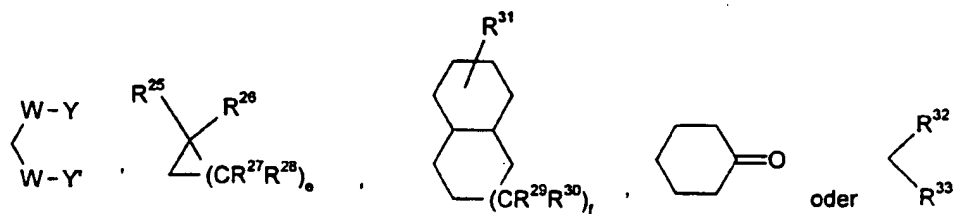
d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu
15 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Tri-
fluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro substituiert ist,

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls
durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

20



substituiert sind,

25

worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

5 Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

10 f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

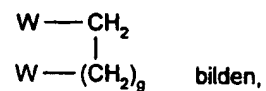
15 R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

20 R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

oder

25 R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

W die oben angegebene Bedeutung hat,

5 g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

R³² und R³³ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen
Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel SO,
10 SO₂ oder -NR³⁴ enthält,

worin

15 R³⁴ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide.

20 2. Hetero-Tetrahydrochinoline der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

25 A für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl
oder Cyclohexyl steht, oder

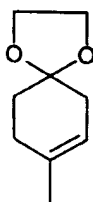
für Thienyl, Imidazolyl, Pyrrol, Furryl, Pyridyl, Morpholin, Pyrimidyl
oder Pyridazinyl steht, , die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder
verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluor-
30 methyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes

Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

oder

5

A für einen Rest der Formel



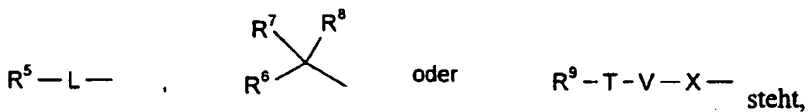
steht,

10

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

15



worin

20

R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

25

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,

wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind,

oder

R^7 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

und

R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

worin

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^7 und R^8 gemeinsam einen Rest der Formel $=O$ oder $=NR^{17}$ bilden,

worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

L eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenyl-Kette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

10

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

15

T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel -NR¹⁸- steht,

20

worin

R¹⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

25

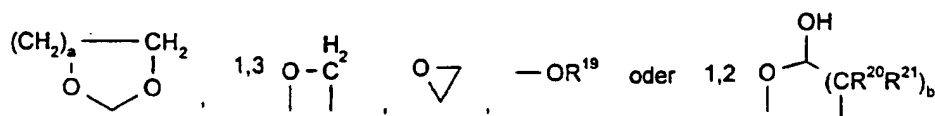
E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

30

R^1 und R^2 gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carboxylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel

5



substituiert sein muß,

10

worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

15

R^{19} Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20

25

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel ---OR^{22} substituiert ist,

worin

R^{22} geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

5

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

10

geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

oder

20

R^{20} und R^{21} gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring bilden,

25

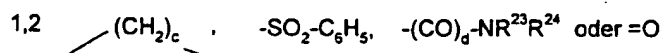
und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis ca. 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach

30

gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyacyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind,

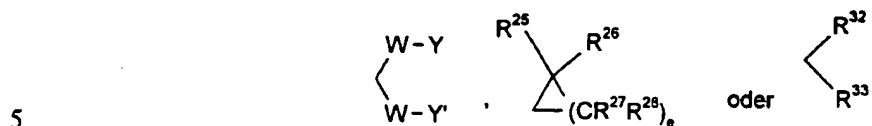
worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Trifluormethyl substituiert ist,

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



substituiert sind,

worin

10

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

15

e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

20

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

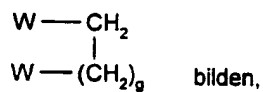
oder

R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

oder

5

R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



worin

10

W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

15

und deren Salze und N-Oxide.

3. Hetero-Tetrahydrochinoline der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

20

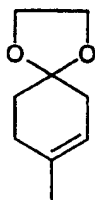
A für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

25

für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

oder

A für einen Rest der Formel



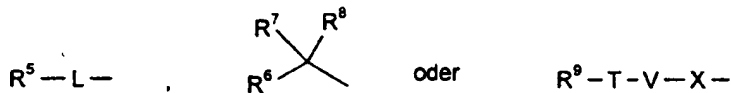
steht,

5

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel

10



steht,

worin

15

R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl bedeuten,

20

wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

25

oder

R⁷ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

5

und

R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

10

worin

15

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

20

R⁷ und R⁸ gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen,

L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

25

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

oder

T oder X eine Bindung bedeutet,

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel $-NR^{18}$ steht,

5

worin

R^{18} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15

R^1 und R^2 gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel $-OR^{19}$ substituiert sein muß,

20

worin

R^{19} Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

25

oder

R^{19} geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

30

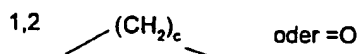
einen Rest der Formel $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ bedeutet,

5 und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 4-fach
gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch
Fluor, Hydroxyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Azido, Chlor, Brom,
Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy,
10 durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy
oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach
gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy,
15 Trifluormethyl, Benzoyl, Methoxy, Oxyacetyl und/oder Phenyl
substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom,
Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal,
gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, durch
20 Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert
sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

25



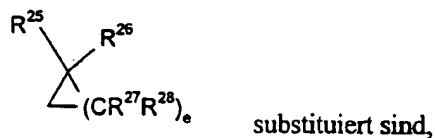
substituiert sind,

30

worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen
spiro-verknüpften Rest der Formel



worin

e eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy
mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

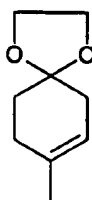
R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} gemeinsam eine geradkettige oder
verzweigte Alkylkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
bilden,

und deren Salze und N-Oxide.

4. Hetero-Tetrahydrochinoline der Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

- A für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
für Thienyl oder Pyridyl steht, oder A für einen Rest der Formel



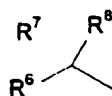
steht,

5

- D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Fluor, substituiert ist, oder

10

für einen Rest der Formel



steht,

15

worin

- R^6 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

oder

- R^7 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

25

und

R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methoxy oder

R^7 und R^8 gemeinsam für einen Rest der Formel $=O$ stehen,

5

E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

10

R^1 und R^2 gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel $-OR^{19}$ substituiert sein muß,

15

worin

R^{19} Wasserstoff bedeutet,

oder einen Rest der Formel $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ bedeutet,

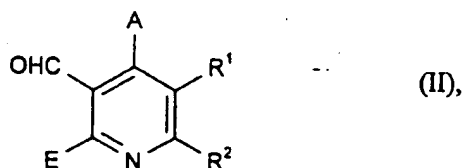
20

und deren Salze und N-Oxide.

5. Hetero-Tetrahydrochinoline nach Anspruch 1 bis 4 als Arzneimittel.

25 6. Verfahren zur Herstellung von Hetero-Tetrahydrochinolinen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall $D \neq \text{Aryl}$, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

5 A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

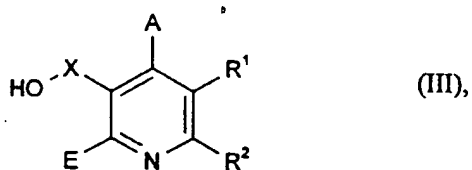
mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-, Wittig- oder Lithium-organischen-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln synthetisiert,

10

oder im Fall, daß D für den Rest der Formel R⁹-T-V-X steht, in welcher V ein Sauerstoffatom bedeutet,

[B] entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15



in welcher

20

A, E, X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



25

in welcher

R^9 und T die oben angegebene Bedeutung haben

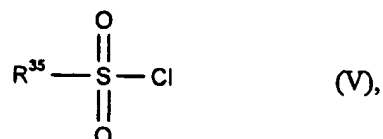
5 und

Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht,

10 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffs umgesetzt,

oder

15 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

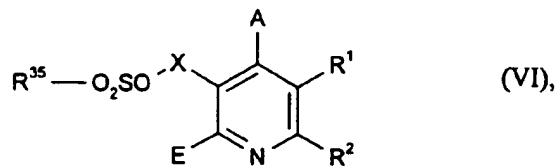


in welcher

20

R^{35} für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



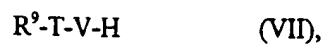
25

in welcher

A, E, X, R¹, R² und R³⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



10

in welcher

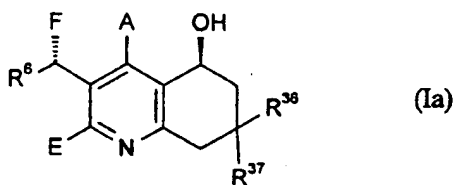
R⁹, T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet,

15

oder

[D] im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



20

in welcher

A und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

R³⁶ und R³⁷ gleich oder verschieden sind und

für Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen stehen, oder

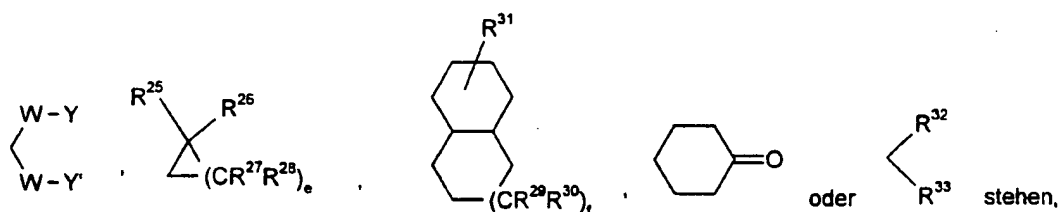
5

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder

für Phenyl stehen, das seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, oder

10

R^{36} und R^{37} für einen der oben aufgeführten spiro-verknüpften Reste der Formel



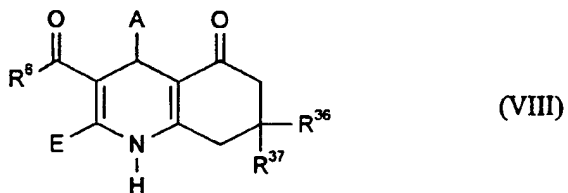
worin

15

W , Y , Y' , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , e , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} und R^{33} die oben angegebene Bedeutung haben,

Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

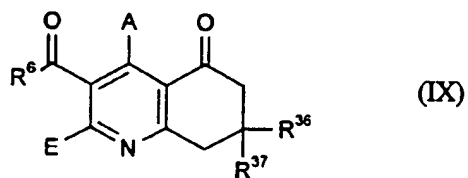
20



in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

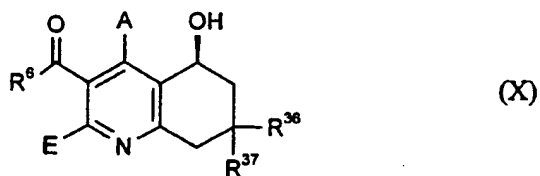


in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

10 oxidiert,

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

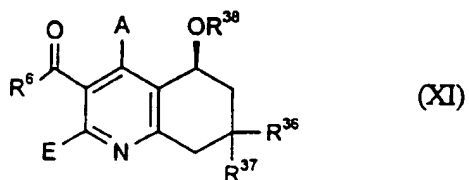


in welcher

20 R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

diese dann durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



5

in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben

10

und

R^{38} für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel $-\text{SiR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41}$ steht,

15

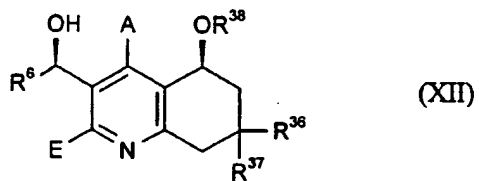
worin

R^{39} , R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

überführt,

20

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

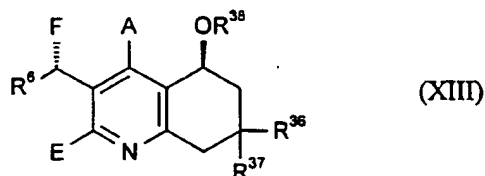
R^6 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

5

herstellt,

und anschließend durch Einführung des Fluorsubstituenten mit Fluorierungsreagentien, wie z.B. DAST und SF_4 -Derivaten die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

10



in welcher

15

R^6 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

20

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

und gegebenenfalls die unter D, E und/oder R^1 und R^2 aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden variiert oder einführt.

25

7. Arzneimittel enthaltend mindestens ein Hetero-Tetrahydrochinolin nach Anspruch 1 sowie pharmakologisch verträgliche Formulierungshilfsmittel.

8. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.
9. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung von Arteriosklerose.
- 5 10. Verwendung von Hetero-Tetrahydrochinolinen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
11. Verwendung nach Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere Dyslipidämien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 98/05656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D409/04 A61K31/47 C07D401/04 C07D405/04 C07D215/20 C07F7/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26 July 1989 cited in the application see page 110; claim 1 ---	1-11
A	EP 0 304 063 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 22 February 1989 see page 3 ---	1-11
P,A	EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14 January 1998 see the whole document ---	1-11
E	WO 98 39299 A (MUELLER GLIEMANN MATTHIAS ;BRANDES ARNDT (DE); ANGERBAUER ROLF (DE) 11 September 1998 see the whole document -----	1-11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"S" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">11 January 1999</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">19/01/1999</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentsaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Lauro, P</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0325130 A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
		AU 642127 B	14-10-1993
		AU 2861789 A	20-07-1989
		CN 1034364 A	02-08-1989
		DD 283400 A	10-10-1990
		DK 23389 A	21-07-1989
		FI 93007 C	10-02-1995
		FI 890258 A, B	21-07-1989
		HU 210727 B	28-07-1995
		HU 208958 B	28-02-1994
		JP 1216974 A	30-08-1989
		JP 2558344 B	27-11-1996
		NO 177005 B	27-03-1995
		PT 89477 A, B	08-02-1990
		US 5006530 A	09-04-1991
		US 5169857 A	08-12-1992
		US 5401746 A	28-03-1995
EP 0304063 A	22-02-1989	AT 114645 T	15-12-1994
		CA 1336714 A	15-08-1995
		DE 3852243 D	12-01-1995
		DE 3852243 T	14-06-1995
		ES 2067460 T	01-04-1995
		GR 3015186 T	31-05-1995
		HU 9500280 A	28-09-1995
		JP 1279866 A	10-11-1989
		JP 2569746 B	08-01-1997
		KR 9600852 B	13-01-1996
		US 5011930 A	30-04-1991
		US 5102888 A	07-04-1992
		US 5185328 A	09-02-1993
EP 0818197 A	14-01-1998	DE 19627431 A	15-01-1998
		BG 101748 A	30-04-1998
		CA 2209825 A	08-01-1998
		CN 1174196 A	25-02-1998
		CZ 9702144 A	14-01-1998
		HR 970333 A	30-04-1998
		HU 9701157 A	30-03-1998
		JP 10167967 A	23-06-1998
		NO 973143 A	09-01-1998
		PL 320953 A	19-01-1998
		SG 46781 A	20-02-1998
		SK 92597 A	06-05-1998
WO 9839299 A	11-09-1998	DE 19709125 A	10-09-1998
		AU 6724598 A	22-09-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/05656

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D409/04 A61K31/47 C07D401/04 C07D405/04 C07D215/20
C07F7/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26. Juli 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 110; Anspruch 1	1-11
A	EP 0 304 063 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 22. Februar 1989 siehe Seite 3	1-11
P,A	EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14. Januar 1998 siehe das ganze Dokument	1-11
E	WO 98 39299 A (MUELLER GLIEMANN MATTHIAS ;BRANDES ARNDT (DE); ANGERBAUER ROLF (DE) 11. September 1998 siehe das ganze Dokument	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 1999

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

19/01/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lauro, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05656

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0325130 A	26-07-1989	DE 3801406 A	27-07-1989
		AU 642127 B	14-10-1993
		AU 2861789 A	20-07-1989
		CN 1034364 A	02-08-1989
		DD 283400 A	10-10-1990
		DK 23389 A	21-07-1989
		FI 93007 C	10-02-1995
		FI 890258 A,B	21-07-1989
		HU 210727 B	28-07-1995
		HU 208958 B	28-02-1994
		JP 1216974 A	30-08-1989
		JP 2558344 B	27-11-1996
		NO 177005 B	27-03-1995
		PT 89477 A,B	08-02-1990
		US 5006530 A	09-04-1991
		US 5169857 A	08-12-1992
		US 5401746 A	28-03-1995
EP 0304063 A	22-02-1989	AT 114645 T	15-12-1994
		CA 1336714 A	15-08-1995
		DE 3852243 D	12-01-1995
		DE 3852243 T	14-06-1995
		ES 2067460 T	01-04-1995
		GR 3015186 T	31-05-1995
		HU 9500280 A	28-09-1995
		JP 1279866 A	10-11-1989
		JP 2569746 B	08-01-1997
		KR 9600852 B	13-01-1996
		US 5011930 A	30-04-1991
		US 5102888 A	07-04-1992
		US 5185328 A	09-02-1993
EP 0818197 A	14-01-1998	DE 19627431 A	15-01-1998
		BG 101748 A	30-04-1998
		CA 2209825 A	08-01-1998
		CN 1174196 A	25-02-1998
		CZ 9702144 A	14-01-1998
		HR 970333 A	30-04-1998
		HU 9701157 A	30-03-1998
		JP 10167967 A	23-06-1998
		NO 973143 A	09-01-1998
		PL 320953 A	19-01-1998
		SG 46781 A	20-02-1998
		SK 92597 A	06-05-1998
WO 9839299 A	11-09-1998	DE 19709125 A	10-09-1998
		AU 6724598 A	22-09-1998